



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 107001276 B

(45)授权公告日 2020.03.13

(21)申请号 201680003846.8

(22)申请日 2016.05.26

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 107001276 A

(43)申请公布日 2017.08.01

(66)本国优先权数据
201510280720.2 2015.05.27 CN

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2017.05.26

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/CN2016/083423 2016.05.26

(87)PCT国际申请的公布数据
W02016/188444 ZH 2016.12.01

(73)专利权人 江苏恒瑞医药股份有限公司
地址 222047 江苏省连云港市经济技术开
发区昆仑山路7号

(72)发明人 武乖利 邱振均 苏云鹏 芦熙

(74)专利代理机构 北京戈程知识产权代理有限
公司 11314

代理人 程伟

(51)Int.Cl.
C07D 215/36(2006.01)
A61K 31/47(2006.01)
A61P 19/06(2006.01)

(56)对比文件
EP 1820515 A1,2007.08.22,全文.
WO 2014183555 A1,2014.11.20,第1-6,14-
19页.

审查员 陆涛

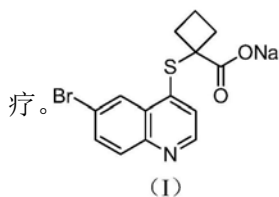
权利要求书1页 说明书6页 附图2页

(54)发明名称

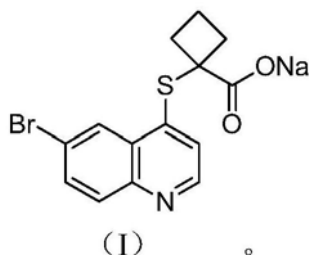
一种尿酸转运蛋白抑制剂的钠盐及其结晶形式

(57)摘要

本发明涉及一种尿酸转运蛋白抑制剂的钠盐及其结晶形式。具体而言,本发明涉及一种尿酸转运蛋白(URAT1)抑制剂的钠盐、其I型结晶及制备方法。本发明涉及1-((6-溴喹啉-4-基)硫基)环丁基甲酸钠(式(I)化合物)、其I型结晶及其制备方法。本发明所得到式(I)化合物的I型结晶具备良好的晶型稳定性和化学稳定性,并且所用结晶溶剂低毒低残留,可更好地用于临床治



1. 式 (I) 所示 1-((6-溴喹啉-4-基) 硫基) 环丁基甲酸钠的 I 型结晶, 使用 Cu-K α 辐射, 得到以 2θ 角度和晶面间距表示的 X-射线粉末衍射图谱, 其中在约 9.08, 11.73, 12.19, 15.59, 16.28, 17.73, 18.16, 18.80, 19.48, 20.80, 23.16, 27.54 和 30.37 有特征峰,



2. 根据权利要求 1 所述的式 (I) 所示 1-((6-溴喹啉-4-基) 硫基) 环丁基甲酸钠的 I 型结晶, 其特征在于使用 Cu-K α 辐射, 得到以 2θ 角度和晶面间距表示的 X-射线粉末衍射图谱, 所述结晶具有如图 1 所示的 X-射线粉末衍射图谱。

3. 一种制备根据权利要求 1 或 2 所述的 I 型结晶的方法, 所述方法包括下述步骤:

1) 将任意晶型或无定型的 1-((6-溴喹啉-4-基) 硫基) 环丁基甲酸钠固体加热溶解于适量的溶剂中, 冷却、析晶, 所述溶剂选自碳原子小于等于 3 的醇类、酮类的任意一种与水的混合溶剂;

2) 过滤结晶并洗涤, 干燥。

4. 根据权利要求 3 所述的方法, 其特征在于在步骤 1) 中所述的溶剂选自水/异丙醇、水/丙酮、丙酮/水/丙酮、丙酮/水/异丙醇。

5. 一种药物组合物, 其含有根据权利要求 1 或 2 所述的式 (I) 所示 1-((6-溴喹啉-4-基) 硫基) 环丁基甲酸钠的 I 型结晶以及药学上可接受的载体。

6. 根据权利要求 1 或 2 所述的式 (I) 所示 1-((6-溴喹啉-4-基) 硫基) 环丁基甲酸钠的 I 型结晶或权利要求 5 所述的药物组合物在制备治疗与尿酸转运蛋白 (URAT1) 有关的疾病的药物中的用途。

7. 根据权利要求 6 所述的用途, 其中所述疾病为痛风。

一种尿酸转运蛋白抑制剂的钠盐及其结晶形式

技术领域

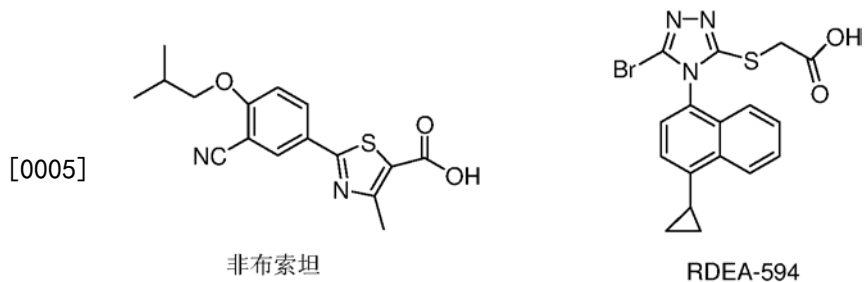
[0001] 本发明涉及1-((6-溴喹啉-4-基) 硫基) 环丁基甲酸钠、其I型结晶及其制备方法和用途。根据本发明的方法制备获得的式(I)化合物可用于痛风疾病的治疗。

背景技术

[0002] 近年来,随着经济生活水平的改善,痛风的患病率逐年上升,发病年龄呈现低龄化趋势。好发于男性、绝经期女性,40-50岁为发病高峰。其临床表现是高尿酸血症、痛风性关节炎反复发作、痛风石沉积、特征性慢性关节炎和关节畸形,常累及肾引起慢性间质性肾炎和肾尿酸结石等。痛风发病的先决条件是高尿酸血症,即37℃时,血清尿酸的饱和浓度约为420umol/L(70mg/L),高于此值即为高尿酸血症。然而高尿酸血症者仅一部分发展为临床痛风,其转变机制未明,只有高尿酸血症患者出现尿酸盐结晶沉积、关节炎和(或)肾病、肾结石等时,才能称之为痛风。因此,高尿酸血症是痛风的重要生化基础标志与痛风的产生密切相关。高尿酸血症与高血压、高脂血症、动脉粥样硬化、肥胖、胰岛素抵抗的发生密切相关,已成为威胁人类健康的严重代谢性疾病。

[0003] 尿酸是人类嘌呤代谢的终末产物,由于人类进化中的尿酸酶基因突变而导致此酶缺乏,不能将尿酸代谢为可溶性的尿囊素(allantoin)而排出体外,因此高尿酸血症的血清尿酸浓度过高。高尿酸血症的发病时由于:(1)尿酸的生成增多,其导致痛风发病所占的比例为15%~20%。过量摄入高嘌呤饮食,或者包括体内氨基酸、核苷酸合成尿酸增多和核酸分解代谢产生了过多的尿酸;(2)尿酸的排泄减少和重吸收增多是高尿酸血症和痛风发病的主要机制,约占80%~85%。尿酸约95%的重吸收是由位于肾近端小管中上皮细胞的尿酸转运蛋白1(Uric Acid Transporter 1,URAT1)来完成的。URAT1是一个位于肾脏的完整的膜蛋白,属于溶质运载蛋白22(SLC22)家族,执行尿酸盐-阴离子交换,负责调节血液中尿酸盐的水平。因此URAT1抑制剂能通过抑制这种重吸收,促进尿酸的排泄。

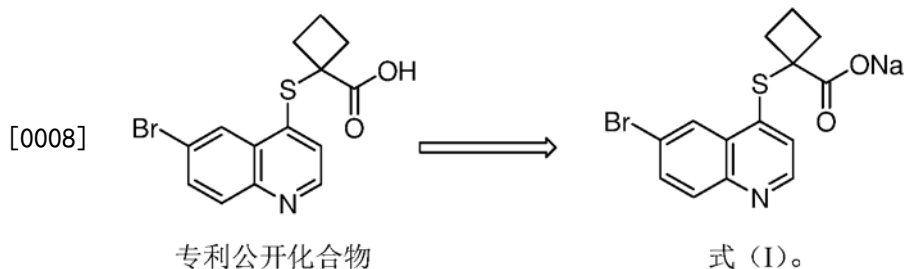
[0004] 我国医药市场上的抗痛风药品种很少,市场没有新的更好的抗痛风药物开发出来。依然以别嘌醇和苯溴马隆为主。2009年FDA批准的非布索坦属于黄嘌呤氧化酶XO抑制剂,通过减少尿酸的生成来治疗痛风。Ardea Biosciences公司开发的RDEA-594(Lesinurad),它是通过抑制URAT1(Uric Acid Transporter 1)尿酸转运蛋白来促进尿酸排泄,进而达到降低血清尿酸浓度的目的。疗效不受肾功能和别嘌醇剂量影响。在临床剂量范围内并不会影响OAT1/OAT3(Organic Anion Transporter 1/3)的转运作用,并且比其它的排尿酸剂对靶点专一性更高、与其他药物相互作用更少。



非布索坦和 RDEA-594 结构式

[0006] 但是, RDEA-594是在研究治疗HIV感染药物临床试验中被发现的,其对尿酸转运蛋白URAT1的活性并不高,IC₅₀大约是7 μ M。而且在临床使用中剂量较高。因此针对靶点尿酸转运蛋白URAT1还有很大的探索空间。

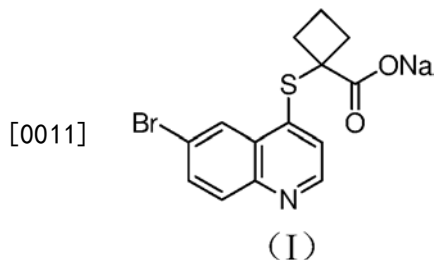
[0007] W02014183555公开了一类对尿酸转运蛋白URAT1的抑制活性更高的化合物,可高效抑制尿酸的重吸收,排出体内的尿酸,进而持久降低血尿酸含量,达到治疗痛风的目的,其中包括如下所示的化合物,



[0009] 为了进一步改善其在水中的溶解度,我们开发了该化合物的钠盐(式I),水中的溶解度也从之前的几乎不溶增大至约0.14mg/mL。另一方面药用的活性成分的晶型结构往往影响到该药物的化学稳定性,结晶条件及储存条件的不同有可能导致化合物的晶型结构的变化,有时还会伴随着产生其他形态的晶型。一般来说,无定型的药物产品没有规则的晶型结构,往往具有其它缺陷,比如产物稳定性较差,析晶较细,过滤较难,易结块,流动性差等。因此,改善上述产物的各方面性质是很有必要的,在发现其新的开发形式的基础上,我们还需要深入研究找到晶型纯度较高并且具备良好化学稳定的新晶型。

发明内容

[0010] 本发明的目的是提供如式(I)所示的化合物,即1-((6-溴喹啉-4-基)硫基)环丁基甲酸钠,其在一定程度上改善了W02014183555中公开的化合物在作为药用活性成分时所需要的性质。



[0012] 式(I)所示化合物可由1-((6-溴喹啉-4-基)硫基)环丁基甲酸和氢氧化钠反应得到。

[0013] 我们考察了式(I)化合物在不同结晶条件下得到的一系列结晶产物,对所得结晶产物进行了X-衍射及DSC检测,发现在某些特定的结晶条件下,可以得到一种稳定性良好的晶型,我们称其为I型结晶。本申请中的I型结晶的DSC图谱显示,在300℃以内,无吸收,表明其熔点大于300℃,X-射线粉末衍射图谱如图1所示,使用Cu-K α 辐射,以2 θ 角度和晶面间距(d值)表示的X-射线粉末衍射图谱,其中在9.08(9.73),11.73(7.54),12.19(7.26),15.59(5.68),16.28(5.44),17.73(5.00),18.16(4.88),18.80(4.72),19.48(4.55),20.80(4.27),23.16(3.84),27.54(3.24)和30.37(2.94)附近有特征峰。

[0014] 本发明还提供了式(I)化合物的I型结晶的制备方法。具体的,包括以下步骤:

[0015] (1) 将任意晶型或无定型的1-((6-溴喹啉-4-基)硫基)环丁基甲酸钠固体加热溶解于适量的溶剂中,冷却析晶;

[0016] (2) 过滤、洗涤、干燥。

[0017] 步骤(1)中,所述溶剂选自碳原子小于等于3的醇类、酮类的任意一种与水的混合溶剂;更优选为水/异丙醇、水/丙酮、丙酮/水/丙酮、丙酮/水/异丙醇。

[0018] 在本发明的一个实施方案中,优选的混合溶剂为丙酮/水/丙酮的混合溶剂,比例没有特别限制,在本发明优选的实施方案中,三者体积比为1:1:5。其中当混合溶剂为丙酮/水/丙酮时,意指先使用丙酮/水的混合溶剂将1-((6-溴喹啉-4-基)硫基)环丁基甲酸钠溶清后,再加入部分丙酮析晶。丙酮/水/异丙醇也指代相似的含义。

[0019] 重结晶的方法没有特别限定,可以用通常的重结晶操作方法进行。例如,可以用原料式(I)化合物在有机溶剂加热溶解后慢慢冷却搅拌析晶,结晶完成后,经过滤干燥,即可得到所需要的结晶。需特别说明的是,所滤取的结晶体通常在减压下,在30~100℃左右,优选40~60℃的加热条件下进行真空干燥,就能达到去除重结晶溶剂的效果。

[0020] 通过差示扫描热分析(DSC)、X-衍射图谱测定,对得到的结晶体进行了晶型研究,同时对所得结晶的溶剂残留进行了检测。

[0021] 按照本发明的方法制备的式(I)化合物结晶不含有或仅含有较低含量的残留溶剂,符合国家药典规定的有关医药产品残留溶剂的限量要求,因而本发明的结晶可以较好地作为医药活性成分使用。

[0022] 经研究表明,本发明制备的式(I)化合物的I型结晶在光照、高温、高湿的条件下稳定性良好,且在研磨、压力和受热等条件下,晶型稳定性良好,能够满足生产运输储存的药用要求,生产工艺稳定可重复可控,能够适应于工业化生产。

附图说明

[0023] 图1式(I)化合物的I型结晶的X-射线粉末衍射图谱。

[0024] 图2式(I)化合物的I型结晶的DSC谱图。

具体实施方式

[0025] 以下将结合实施例更详细地解释本发明,本发明的实施例仅用于说明本发明的技术方案,并非限定本发明的实质和范围。

[0026] 实验所用的测试仪器

[0027] 1、DSC谱

[0028] 仪器型号:Mettler Toledo DSC 1 Stare^oSystem

[0029] 吹扫气:氮气

[0030] 升温速率:10.0°C/min

[0031] 温度范围:40-300°C

[0032] 2、X-射线衍射谱

[0033] 仪器型号:Bruker D8 Focus X-射线粉末衍射仪

[0034] 射线:单色Cu-K α 射线($\lambda=1.5406$)

[0035] 扫描方式: $\theta/2\theta$,扫描范围:2-40°

[0036] 电压:40KV,电流:40mA

[0037] 实施例1

[0038] 25°C下,将(1.0g,2.96mmol)1-((6-溴喹啉-4-基)硫基)环丁基甲酸(按W0 2014/183555公开方法制备)加入50mL三口反应瓶中,加入4.0g无水乙醇。搅拌下滴加(118mg,2.96mmol)氢氧化钠的水(0.5ml)溶液,搅拌反应。过滤,滤饼用无水乙醇洗涤,后40°C真空干燥,得到白色至淡黄色粉末850mg,收率为84.0%。该结晶样品的X-射线衍射谱图见图1。该结晶在约9.08(9.73),11.73(7.54),12.19(7.26),15.59(5.68),16.28(5.44),17.73(5.00),18.16(4.88),18.80(4.72),19.48(4.55),20.80(4.27),23.16(3.84),27.54(3.24)和30.37(2.94)附近有特征峰。DSC谱图见图2,在300°C以内,无吸收,表明其熔点大于300°C,将此晶型定义为I晶型。

[0039] 实施例2

[0040] 取(1.0g,2.78mmol)式(I)化合物(按实施例1制备)于250ml单口瓶中,加入30ml水,加热回流溶清,然后减压浓缩至约3ml,缓慢加入150ml异丙醇,搅拌析晶,次日,抽滤,干燥得白色固体689mg,收率为68.9%。该结晶样品的X-射线衍射图谱和DSC图谱经研究比对,确定产物为I晶型。

[0041] 实施例3

[0042] 取(1.0g,2.78mmol)式(I)化合物(按实施例1制备)于150ml单口瓶中,加入30ml水,加热回流溶清,然后减压浓缩至干,直接加入30ml异丙醇,搅拌转晶,次日,抽滤,干燥得白色固体812mg,收率为81.2%。该结晶样品的X-射线衍射图谱和DSC图谱经研究比对,确定产物为I晶型。

[0043] 实施例4

[0044] 取(1.0g,2.78mmol)式(I)化合物(按实施例1制备)于150ml单口瓶中,加入30ml水,加热回流溶清,然后减压浓缩至约3ml,缓慢加入30ml丙酮,搅拌析晶,次日,抽滤,干燥得白色固体918mg,收率为91.8%。该结晶样品的X-射线衍射图谱和DSC图谱经研究比对,确定产物为I晶型。

[0045] 实施例5

[0046] 取(1.0g,2.78mmol)式(I)化合物(按实施例1制备)于150ml单口瓶中,加入丙酮/水(v/v=1:1)24ml,加热回流溶清,后缓慢加入60ml丙酮,继续回流10min,停止加热,搅拌析晶,次日,抽滤,干燥得白色固体688mg,收率为68.8%。该结晶样品的X-射线衍射图谱和DSC图谱经研究比对,确定产物为I晶型。

[0047] 实施例6

[0048] 取(1.0g, 2.78mmol)式(I)化合物(按实施例1制备)于150ml单口瓶中,加入丙酮/水(v/v=1:1)24ml,加热回流溶清,后缓慢加入60ml异丙醇,继续回流10min,停止加热,搅拌析晶,次日,抽滤,干燥得白色固体752mg,收率为75.2%。该结晶样品的X-射线衍射图谱和DSC图谱经研究比对,确定产物为I晶型。

[0049] 实施例7

[0050] 取(1.0g, 2.78mmol)式(I)化合物(按实施例1制备)于500ml单口瓶中,加入30ml水,加热回流溶清,缓慢加入300ml丙酮,搅拌析晶,次日,抽滤,干燥得白色固体728mg,收率为72.8%。该结晶样品的X-射线衍射图谱和DSC图谱经研究比对,确定产物为I晶型。

[0051] 实施例8

[0052] 将实施例1所得的I型结晶的样品分别敞口平摊放置,考察在光照(4500Lux),高温(40℃, 60℃),高湿(RH75%, RH90%)条件下样品的稳定性。考察取样时间为5天和10天, HPLC检测纯度见表1。

[0053] 表1、式(I)化合物I型结晶样品的稳定性

批号	时间(天)	光照	40℃	60℃	RH75%	RH90%
[0054] S011303130715	0	99.76%	99.76%	99.76%	99.76%	99.76%
	5	99.75%	99.73%	99.73%	99.74%	99.74%
	10	99.70%	99.73%	99.71%	99.74%	99.73%

[0055] 稳定性考察结果表明, I型结晶样品在敞口放置的条件下,经光照、高温和高湿条件下的稳定性良好。

[0056] 实施例9

[0057] 将按实施例1方法制得式(I)化合物的I型结晶进行研磨、加热及压片处理,研究结果表明晶型稳定,详细的实验数据参见下表2。

[0058] 表2. 式(I)化合物I型结晶特殊稳定性研究

批号	处理方法	实验过程	晶型	DSC 峰值
[0059] S011303130715G	研磨处理 10min	取式(I)化合物I晶型样品1g,在氮气保护下,在研钵中研磨10min。	I晶型	>300℃
S011303130715H	80℃加热 处理3h	取式(I)化合物I晶型样品1g,平铺,在80℃加热3h。	I晶型	>300℃
S011303130715P	压片处理	用式(I)化合物I晶型样品压制成片。	I晶型	>300℃

[0060] 实施例10

[0061] 本发明实施例1化合物的大鼠药代动力学测试,以SD大鼠为受试动物,应用LC/MS/MS法测定了大鼠灌胃和静脉注射给予实施例1化合物后不同时刻血浆中的药物浓度,研究本发明的化合物在大鼠体内的药代动力学行为,评价其药动学特征。本发明化合物的药代动力学参数见表3,实验结果表明:本发明化合物的药代吸收良好,具有明显的口服吸收效果。以AUC_{0-t}平均值计算,大鼠单次灌胃给予3mg/kg化合物后的绝对生物利用度为74.1%。

[0062] 表3、化合物大鼠单次灌胃及静脉注射给药后的药动学参数(n=6,雌雄各半)

给药方式	剂量 (mg/kg)	血药浓度 C_{\max} ($\mu\text{g/mL}$)	曲线下面积 AUC_{0-t} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	滞留时间 $\text{MRT}_{0-\infty}$ (h)	半衰期 $t_{1/2}$ (h)
[0063] 灌胃口服	3	10.5 \pm 7.9	41.5 \pm 27.2	6.15 \pm 1.51	4.58 \pm 0.85
	9	22.0 \pm 11.0	119 \pm 65	7.11 \pm 1.75	5.07 \pm 2.08
	27	38.8 \pm 17.0	336 \pm 241	7.09 \pm 1.33	4.59 \pm 0.50
静脉注射	3	-	56.0 \pm 19.6	6.18 \pm 1.33	5.50 \pm 1.88

[0064] 实施例11

[0065] 本发明实施例1化合物的犬药代动力学测试以Beagle犬为受试动物,应用LC/MS/MS法测定了犬灌胃和静脉注射给予实施例1化合物后不同时刻血浆中的药物浓度,研究本发明的化合物在犬体内的药代动力学行为,评价其药动学特征。本发明化合物的药代动力学参数见表4,研究表明:本发明化合物的药代吸收良好,具有明显的口服吸收效果。以 AUC_{0-t} 平均值计算,犬单次灌胃给予3mg/kg化合物后的绝对生物利用度为59.5%。

[0066] 表4、化合物犬单次灌胃及静脉注射给药后的药动学参数 (n=6,雌雄各半)

给药方式	剂量 (mg/kg)	血药浓度 C_{\max} ($\mu\text{g/mL}$)	曲线下面积 AUC_{0-t} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	滞留时间 $\text{MRT}_{0-\infty}$ (h)	半衰期 $t_{1/2}$ (h)
[0067] 灌胃口服	3	8.45 \pm 2.1	8.63 \pm 3.44	3.03 \pm 1.03	3.49 \pm 1.20
	9	27.6 \pm 4.8	37.5 \pm 10.8	3.48 \pm 1.36	3.83 \pm 2.00
	27	78.6 \pm 22.0	105 \pm 30.9	3.38 \pm 0.96	4.31 \pm 1.60
静脉注射	3	-	14.5 \pm 3.6	3.57 \pm 1.89	4.51 \pm 2.25

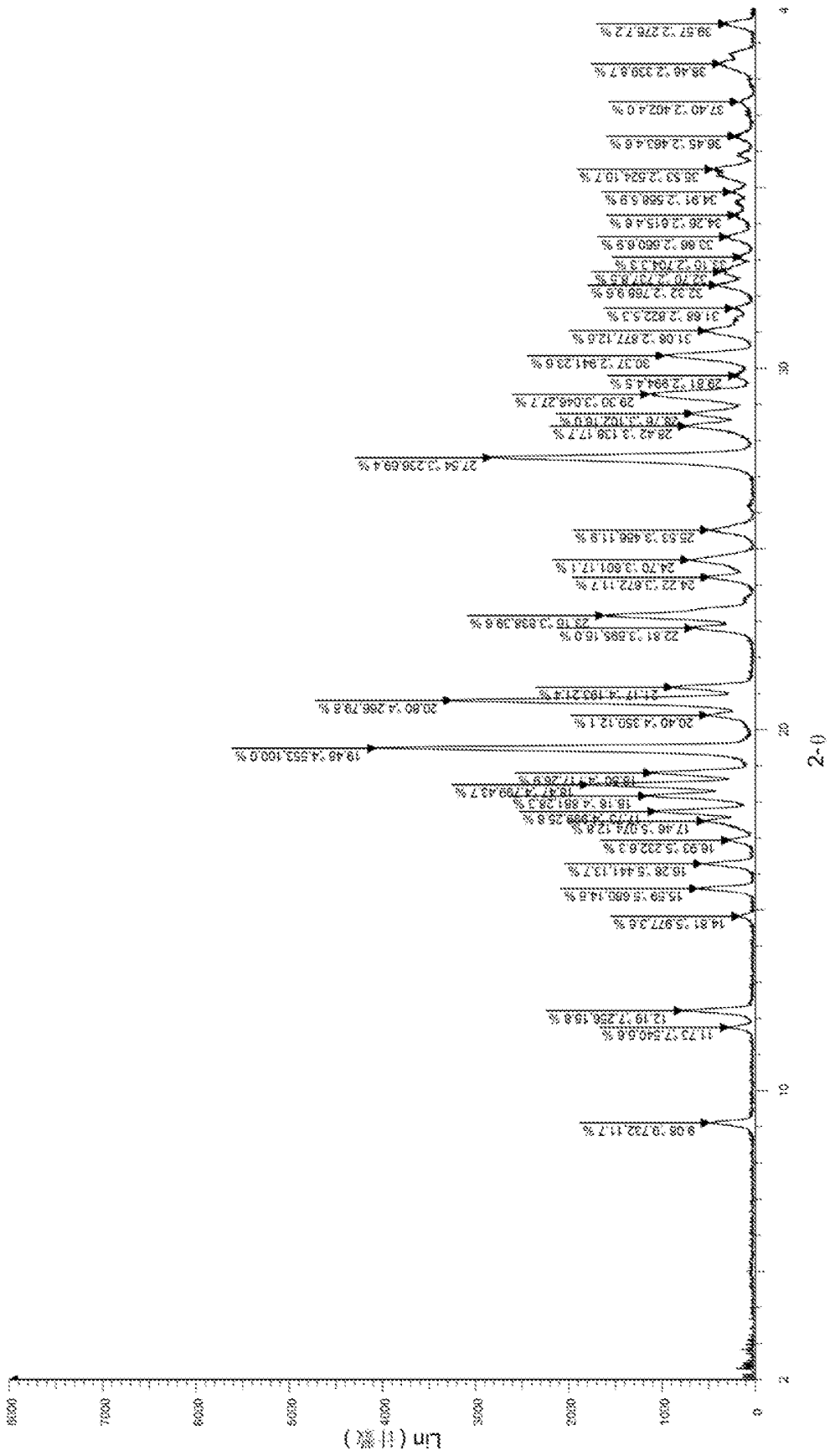


图1

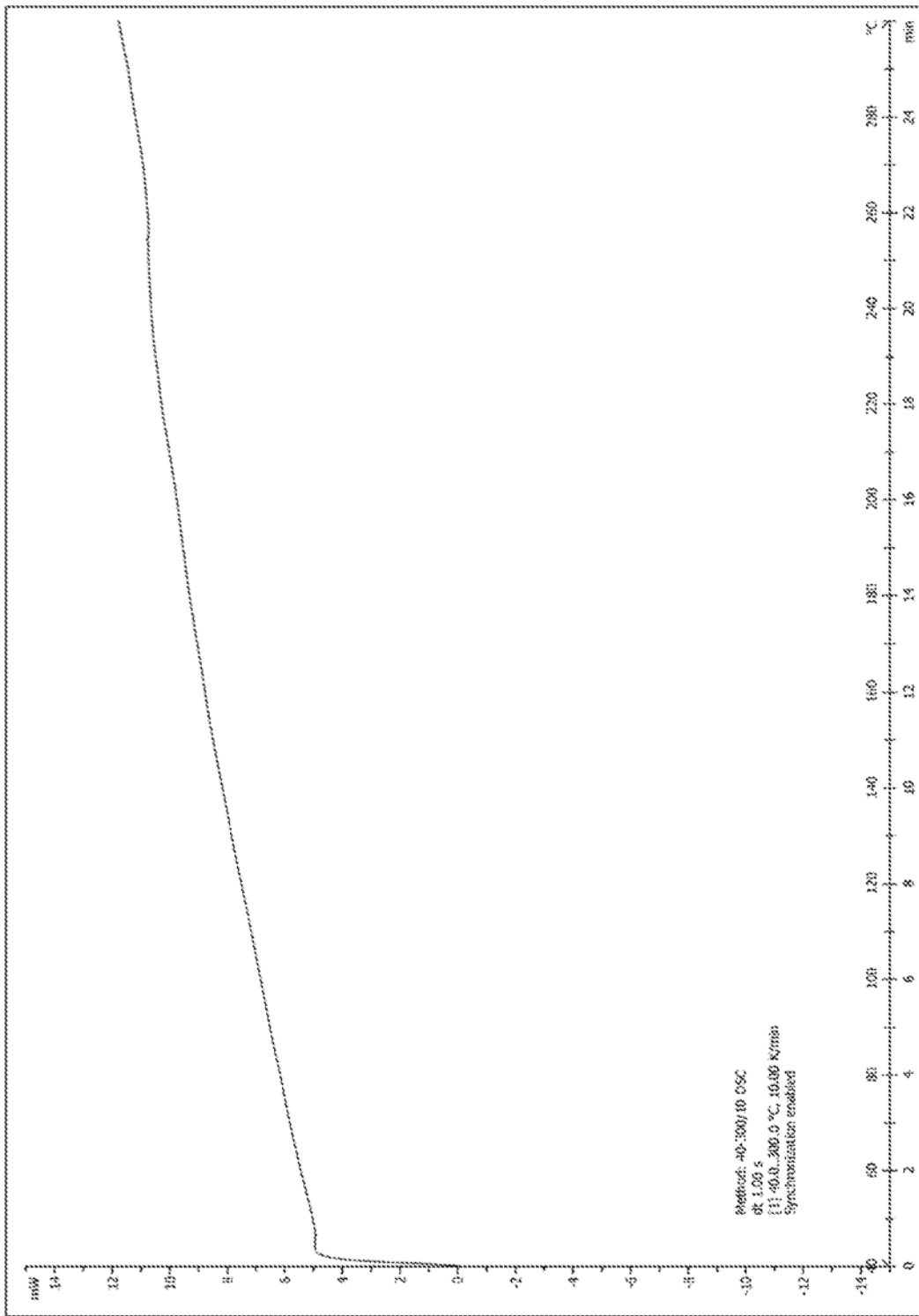


图2